

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR05/000738

International filing date: 15 March 2005 (15.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2004-0017901
Filing date: 17 March 2004 (17.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 30 May 2005 (30.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



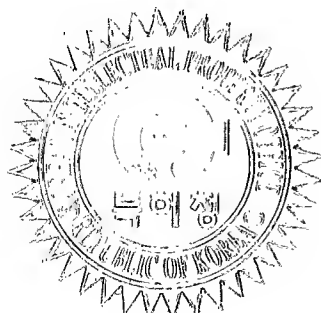
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2004-0017901
Application Number

출원 년 월 일 : 2004년 03월 17일
Date of Application MAR 17, 2004

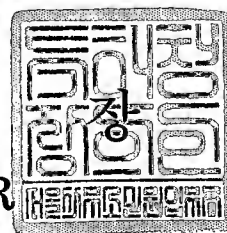
출원인 : 한국과학기술연구원
Applicant(s) KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY



2005 년 03 월 22 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2004.03.17
【발명의 국문명칭】	나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법
【발명의 영문명칭】	NANOWIRE ASSISTED LASER DESORPTION/IONIZATION MASS SPECTROMETRIC ANALYSIS
【출원인】	
【명칭】	한국과학기술연구원
【출원인코드】	3-1998-007751-8
【대리인】	
【성명】	백남훈
【대리인코드】	9-1998-000256-5
【포괄위임등록번호】	2004-008371-1
【대리인】	
【성명】	이학수
【대리인코드】	9-2003-000566-5
【포괄위임등록번호】	2004-008372-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최헌진
【성명의 영문표기】	CHOI, Heon Jin
【주민등록번호】	640130-1337129
【우편번호】	136-060
【주소】	서울특별시 성북구 돈암동 609-1 한진아파트 204동 1507호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	변재철

【성명의 영문표기】 PYUN, Jae Chul
【주민등록번호】 690509-1036529
【우편번호】 136-791
【주소】 서울특별시 성북구 하월곡2동 39-1 한국과학기술연구원
【국적】 KR
【심사청구】 청구
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인
 백남훈 (인) 대리인
 이학수 (인)
【수수료】

【기본출원료】	38 면	38,000 원
【가산출원료】	0 면	0 원
【우선권주장료】	0 건	0 원
【심사청구료】	27 항	973,000 원
【합계】		1,011,000 원
【감면사유】	정부출연연구기관	
【감면후 수수료】	505,500 원	

【요약서】

【요약】

본 발명은 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법에 관한 것으로서, 시료를 고정할 수 있고 조사되는 시료에 레이저의 에너지를 보다 효과적으로 전달하면서 시료를 탈착 및 이온화 시키는 나노선(nanowire)을 사용하여 매트릭스 용액 없이도 시료의 질량분석을 수행할 수 있는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법에 관한 것이다.

이러한 본 발명에 의하면, 상기와 같은 나노선을 사용함으로써, 매트릭스 없이 시료를 효과적으로 탈착 및 이온화 시켜 정성 및 정량분석, 미량분석 및 저분자량 시료의 분석을 효과적으로 수행할 수 있으며, 기존 말디-토프 질량분석법(MALDI-Tof MS)에서 이용하는 장치를 그대로 이용할 수 있는 장점이 있게 된다. 특히, 매트릭스를 사용하지 않기 때문에 1000 달톤 이내의 작은 분자량을 갖는 시료의 질량분석을 수행할 수 있고, 나노선이 시료를 일정 면적에 고정시키기 때문에 정량분석을 수행할 수 있다.

【대표도】

도 1

【색인어】

레이저, 시료, 탈착, 이온화, 질량분석, 나노선, 나노선 스폿, 나노선 서스

펜전, 정량분석, 정성분석, 미량분석

【명세서】

【발명의 명칭】

나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법 {NANOWIRE ASSISTED LASER DESORPTION/IONIZATION MASS SPECTROMETRIC ANALYSIS}

【도면의 간단한 설명】

- <1> 도 1에서 본 발명에서 (a)는 ZnO 나노선 스폿을 형성시킨 기판과 이를 질량 분석기 시료 검체판에 삽입한 타겟판을 보여주는 사진이고, (b)와 (c)는 나노선이 성장한 부분을 확대하여 보여주는 주사전자현미경 사진,
- <2> 도 2는 ZnO 나노선을 시료 없이 레이저에 조사한 후 분자량 피크를 측정한 결과도,
- <3> 도 3은 본 발명에서 루신엔케팔린을 ZnO 나노선 칩에 각각 0.13, 0.25, 0.50, 1.0mg/ml의 농도로 가한 후 질량분석을 한 결과도,
- <4> 도 4는 본 발명에서 안지오텐신을 같은 ZnO 나노선 칩에 각각 0.25, 0.50, 1.0mg/ml의 농도로 가한 후 질량분석을 한 결과도,
- <5> 도 5는 본 발명에서 ZnO, SiC, SnO₂, GaN 나노선 서스펜전을 사용해 질량분석을 수행하여 얻은 펩티드의 분자량 피크,
- <6> 도 6은 본 발명에서 ZnO 나노선 칩을 10회간 세척을 통해 재사용 후 0.5mg/ml 농도의 루신엔케팔린의 질량분석을 수행한 결과도.

<7> <도면의 주요 부분에 대한 부호의 설명>

<8> 1 : 검체판 2 : 타겟판

<9> 3: 기관 4: 나노선 스폿

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<10> 본 발명은 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법에 관한 것으로서, 시료를 고정할 수 있고 조사되는 시료에 레이저의 에너지를 보다 효과적으로 전달하면서 시료를 탈착 및 이온화 시키는 나노선(nanowire)을 사용하여 매트릭스 용액 없이도 시료의 질량분석을 수행할 수 있는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법에 관한 것이다.

<11> 일반적으로 질량분석기(mass spectrometer)는 화합물의 질량을 측정하는 분석기기로서, 이는 분석하고자 하는 화합물을 하전시켜 이온화 한 후 질량 대 전하량(mass-to-charge; m/z)을 측정하여 화합물의 분자량을 결정하도록 되어 있다. 화합물을 이온화 하는 방법으로는 전자빔을 이용하는 전자이온화법, 고속의 원자를 충돌시키는 방법, 레이저를 이용하는 방법, 그리고 시료를 전기장 속에 스프레이 하는 방법 등이 알려져 있다.

<12> 한편, 단백질, 핵산 등과 같은 거대 분자량을 갖는 생화학 물질의 질량분석

을 위한 방법으로는 레이저를 이용하는 말디-톱 질량분석법(MALDI-Tof Mass Spectroscopy: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectroscopy; 이하, 말디라 약칭함)이 있으며, 이러한 방법을 이용한 분석기기가 근래에 개발, 상품화 되어 널리 이용되고 있다. 이는 레이저의 에너지를 분석하고자 하는 화합물에 전달 및 이온화를 돕는 매트릭스를 사용하여 300 킬로달톤(kDa)의 고분자 물질의 분자량 측정이 가능하다. 또한, 감도가 높아 펩토몰(femtomole) 수준의 시료도 분석이 가능하며, 이온화시 분석하고자 하는 화합물이 조각나는 현상이 현저히 줄어들어 혼합물의 경우에도 분석이 가능하다.

<13> 이러한 말디를 이용한 질량분석을 위해서는 다음과 같은 시료 준비 과정이 필요하다. 우선, 소량의 매트릭스 용액을 금속판으로 제조된 타겟판에 가해 건조시킨 후 분석하고자 하는 시료용액을 떨어뜨려 건조시킨다. 혹은, 매트릭스 물질을 시료용액에 혼합한 후 타겟판에 위치시켜 결정화 시킨다. 이후, 매트릭스와 결정화 된 시료가 위치한 곳에 레이저를 조사하면 매트릭스의 도움으로 시료가 탈착/이온화 된다. 통상적인 질량분석기는 시료가 위치한 타겟판과 질량을 분석하는 센서 사이에 전기장을 걸어 이온화 된 시료가 전기장의 포텐셜 차이에 의해 센서쪽으로 이동하도록 된 구조로 되어 있다. 이때, 시료의 전하량을 알 경우 센서에 도착하는 시간 등을 변수로 시료의 질량을 분석할 수 있다.

<14> 그러나, 상기 말디 방법은 질량분석에 유용하나 매트릭스를 사용하여 시료를 탈착/이온화 하기 때문에 시료의 성질에 따라 이온화에 적합한 매트릭스 물질 선정이 필요하다. 통상적으로 매트릭스로 사용되는 물질은 니코틴산(nicotinic

acid), 계피산(cinnamic acid), 2,5-dihydroxybenzoic acid 등이 있으며, 이들 매트릭스는 조사하는 레이저의 에너지를 흡수, 수소 양이온(proton)을 발생시켜 시료에 결합시킴으로써 시료 물질을 이온화 시키는 것으로 알려져 있으나, 정확한 이온화 기작은 알려져 있지 않다. 따라서, 시료에 적합한 매트릭스 물질의 선정에 어려움이 있다.

<15> 그리고, 말디의 경우, 레이저에 의해 활성화 된 매트릭스에 의해 시료가 이온화 되는 과정에서 저분자 물질인 매트릭스와 매트릭스 분해물이 질량분석 스펙트럼에 나타나게 되어, 1000 달톤 이하의 분자량을 갖는 물질 분석에는 이용이 제한된다.

<16> 또한, 매트릭스의 선정에 따라 분석물의 이온화 여부가 결정되므로 적절한 매트릭스의 선정이 필요하여 혼합물 시료 내의 미지 시료의 경우 분석이 어렵다 [G. Suizdak, 1. Ion sources and sample introduction, In: Mass spectroscopy for biotechnology, Academic press, 1996, p13 참조].

<17> 또한, 말디 방법은 시료 준비 과정을 통해 얻어지는 시료 결정의 공간적 분포가 고르지 않아 레이저가 조사되는 위치에 따라 레이저에 의해 여기되는 시료의 양이 상이하다. 따라서, 정량 분석을 위해서는 결정상의 여러 위치에 레이저를 조사하여 얻은 결과를 통계적으로 처리한다. 말디를 위한 정량 분석방법으로는 분석하고자 하는 화합물과 거의 동일한 구조를 갖는 화합물에 동위원소를 결합시킨 내부 표준물질(internal standard)을 일정 비율로 혼합하여 스펙트럼을 측정하는 방법이 알려져 있다[M. J. Kang, E. Heinzle, Rapid Communications in Mass

Spectrometry, 15 (2001) 1327-1333. 참조]. 그러나, 이같은 방법을 이용하여도 말디의 경우 시료의 정확한 정량 분석이 어렵다.

<18> 레이저를 시료의 탈착/이온화 에너지원으로 사용하되 매트릭스를 사용하지 않고 분석하는 방법으로는 디오스(DIOS MS:Desorption Ionization on Silicon Mass Spectroscopy; 이하, 디오스라 약칭함)가 알려져 있다. 일반적으로 알려진 디오스는 다공성 실리콘을 타겟으로 사용하여 매트릭스 없이 질량분석을 수행하는 방법이다. 여기서, 타겟으로 사용되는 다공성 실리콘은 전기 에칭방법으로 제조하며, 다공성 정도와 산화도를 조절하여 디오스가 가능한 것으로 알려져 있다. 디오스에 사용되는 다공성 실리콘은 매트릭스와 마찬가지로 레이저 에너지를 흡수하여 시료의 이온화를 일으키는 것으로 추정되나, 시료의 탈착/이온화가 가능하도록 하는 정확한 에너지 전달경로는 알려져 있지 않고 있다.

<19> 디오스는 매트릭스를 사용하지 않고도 저분자량 화합물 뿐 아니라 단백질, 핵산 등 고분자량 물질도 정량 분석할 수 있는 것으로 알려져 있다[J. Wel, J. M. Burlak, G. Suizdak, Nature, 399 (1999) 243-246; W. G. Lewis, Z. Shen, M. G. Finn, G. Suizdak, International Journal of Mass spectrometry, 226 (2003) 107-116; 미국특허 제6,288,390 B1 참조].

<20> 한편, 디오스의 경우, 다공성 실리콘 기판에 시료용액을 주입하고 건조하는 과정에서 시료용액이 다공성 구조에 침투하여 결정을 이루게 되므로 결정의 크기를 제한할 수 없으며, 시료결정의 중심을 레이저 조사점에 일치시키기가 어렵다. 이와 같은 이유로 1 ~ 2회의 측정을 통한 시료의 정량적 측정은 거의 불가능하다.

또한, 실리콘만 가능하기 때문에 다양한 시료에 적합한 에너지 전달 매체를 선택할 수 없으며, 레이저 에너지가 2차원적으로만 전달되기 때문에 효과적인 탈착/이온화가 어렵다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<21> 따라서, 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 발명한 것으로서, 기존 다공성 실리콘을 사용하는 대신에 시료를 고정할 수 있고 조사되는 시료에 레이저의 에너지를 보다 효과적으로 전달하면서 시료를 탈착 및 이온화 시키는 나노선(nanowire)을 사용하여 매트릭스 용액 없이도 시료의 질량분석을 수행할 수 있는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

【발명의 구성】

<22> 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

<23> 상기한 목적을 달성하기 위한 본 발명은, 일 실시예로, 레이저를 에너지원으로 하는 시료의 탈착/이온화 질량분석 방법에 있어서,

<24> 전압을 인가할 수 있는 전도체 또는 반도체 기판 상의 선택된 영역에 다수의 미세한 나노선(nanowire)을 성장시켜 나노선 스폿(spot)을 형성시키는 단계와; 질량분석의 대상이 되는 분석물을 포함한 시료를 상기 나노선 스폿에 위치시킨 뒤 건조시켜 결정화 하는 단계와; 감압상태에서 시료가 나노선에 흡착 결정화 된 상기

나노선 스폿에 레이저를 조사하여 나노선을 통해 에너지를 시료에 전달함으로써 시료를 탈착 및 이온화 시키는 동시에 상기 기관 상에 전압을 인가시킨 상태에서 이온화 된 분석물을 물리적 질량분석하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 한다.

<25> 또한, 본 발명은, 다른 실시예로, 레이저를 에너지원으로 하는 시료의 탈착/이온화 질량분석 방법에 있어서,

<26> 다수의 미세한 나노선을 함유한 나노선 서스펜전(suspension)을 제조하는 단계와; 전압을 인가할 수 있는 전도체 또는 반도체 기관 상의 선택된 영역에 상기 나노선 서스펜전을 도포한 후 건조시켜 나노선 섬(islet)을 형성시키는 단계와; 질량분석의 대상이 되는 분석물을 포함한 시료를 상기 나노선 섬에 위치시킨 뒤 건조시켜 결정화 하는 단계와; 감압상태에서 시료가 나노선에 흡착 결정화 된 상기 나노선 섬에 레이저를 조사하여 나노선을 통해 에너지를 시료에 전달함으로써 시료를 탈착 및 이온화 시키는 동시에 상기 기관 상에 전압을 인가시킨 상태에서 이온화 된 분석물을 물리적 질량분석하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 한다.

<27> 또한, 본 발명은, 또 다른 실시예로, 레이저를 에너지원으로 하는 시료의 탈착/이온화 질량분석 방법에 있어서,

<28> 다수의 미세한 나노선과 질량분석의 대상이 되는 분석물을 포함한 시료용액을 혼합하여 나노선 서스펜전을 제조하는 단계와; 전압을 인가할 수 있는 전도체 또는 반도체 기관 상의 선택된 영역에 상기 나노선 서스펜전을 도포한 후 건조시켜 나노선 및 이에 흡착 결정화 된 시료가 포함된 나노선 섬을 형성시키는 단계와;

감압상태에서 상기 나노선 섬에 레이저를 조사하여 나노선을 통해 에너지를 시료에 전달함으로써 시료를 탈착 및 이온화 시키는 동시에 상기 기판 상에 전압을 인가시킨 상태에서 이온화 된 분석물을 물리적 질량분석하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 한다.

<29> 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

<30> 본 발명은 기존 다공성 실리콘을 사용하는 대신에 시료를 고정할 수 있고 조사되는 레이저의 에너지를 시료에 효과적으로 전달하면서 시료를 탈착 및 이온화시키는 나노선(nanowire)을 이용하여 매트릭스 용액 없이도 시료의 질량분석을 수행할 수 있는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법(NADI MS:Nanowire Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometric Analysis; 이하, 나디라 약칭함)을 제공한다.

<31> 먼저, 이러한 본 발명의 일 실시예를 상술하면 다음과 같다.

<32> 첫 번째 단계로서, 기존의 말디 공정에 사용될 수 있는 기판 상의 선택된 영역에 다수의 미세한 나노선을 성장시켜 나노선 스폿(spot)을 형성시킨다. 여기서, 기판은 전압을 인가할 수 있는 전도체 또는 반도체 기판을 사용한다. 그리고, 나노선은 지름 500nm 이하에 장경비가 10 이상이 되도록 성장시키는 것이 바람직하며, 이때 지름 500nm를 초과하는 나노선을 성장시키는 경우 조사되는 레이저의 에너지를 증폭하는 역할 및 에너지의 시료 내 균일한 분산을 달성하기 어려운 문제

가 있고, 또한 장경비를 10 미만으로 하여 나노선을 성장시키는 경우 조사되는 레이저의 에너지를 증폭하면서 에너지를 효율적으로 전달하기 어렵다는 문제가 있어, 바람직하지 않다. 또한, 나노선으로는 실리콘을 포함한 단일 금속, 산화물, 탄화물, 질화물, 인화물 및 비소화물 반도체 나노선 중 선택된 것을 성장시킨다. 또한, 나노선이 성장하는 면적, 즉 나노선 스폿의 면적은 시료를 탈착 및 이온화시키기 위하여 조사하게 되는 레이저의 조사면적에 비해 작거나 동일하게 하면 정량분석에 유용하다.

<33> 이후, 나노선이 성장한 부분에 말디에서 사용하는 공정과 동일한 공정을 이용하여 질량분석의 대상이 되는 분석물을 포함한 시료를 나노선에 흡착될 수 있도록 위치시키고, 이를 건조하여 시료를 결정화시킨다. 여기서, 시료는 염과, 분석하고자 하는 분석물로 구성하며, 바람직하게는 염의 농도를 10 밀리몰라 이상으로 하고, 이때 상기 시료 내 분석물의 농도를 1 펨토몰 이하가 되도록 준비하여 도포한다.

<34> 이후, 나노선과 이에 흡착 결정화된 시료가 위치한 기판을 일반적인 말디 공정에서 사용하는 기기와 같은 진공상태에서, 상기 나노선 스폿에 레이저를 조사하여 시료를 탈착 및 이온화시키는 동시에 상기 기판 상에 전압을 인가시킨 상태로 하여 이온화 된 분석물을 물리적 질량분석한다. 이때, 나노선을 통해 에너지가 시료에 전달되면서 탈착 및 이온화가 이루어지고, 탈착/이온화된 시료가 기판과 분석기능을 수행하는 센서 사이에 가해진 전기장에 의해 센서 부분으로 이동하면서 질량분석을 수행할 수 있게 된다.

<35> 다음으로, 본 발명의 다른 실시예를 상술하면 다음과 같다.

<36> 첫 번째 단계로서, 소정의 기판에 다수의 미세한 나노선을 성장시킨 다음 이 나노선들을 기판에서 분리하고, 이와 같이 분리한 나노선들을 휘발이 가능한 용액, 즉 나노선 재료에 따라 증류수나 기타 수용액 또는 알콜 등과 혼합하여 나노선 서스펜전을 제조한다. 예컨대, 나노선을 성장시킨 기판(이하, 나노선을 갖는 기판을 나노선 칩이라 칭함)을 휘발성 용액 내에 넣은 후 초음파를 가하여 나노선을 기판으로부터 분리시킴으로써 휘발성 용액에 나노선이 혼합된 상태의 나노선 서스펜전을 제조하는 것이 가능하다. 또는, 나노선을 성장시킨 기판에서 나노선을 스크래칭(scratching)하여 분리한 후 이에 휘발성 용액을 혼합하여 기판 살포가 가능하도록 나노선 서스펜전을 제조하는 것도 실시 가능하다. 여기서, 상기 일 실시예의 방법과 마찬가지로, 나노선은 지름 500nm 이하에 장경비가 10 이상인 것을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 나노선으로는 실리콘을 포함한 단일 금속, 산화물, 탄화물, 질화물, 인화물 및 비소화물 반도체 나노선 중 선택된 것을 사용한다.

<37> 이후, 기존의 말디 공정에 사용될 수 있는 기판의 선택된 영역에 상기 나노선 서스펜전을 살포한 후 건조시켜 나노선 섬을 형성시킨다. 여기서, 기판은 전압을 인가할 수 있는 전도체 또는 반도체 기판을 사용한다. 또한, 상기 나노선 섬은 나노선 서스펜션을 기판 상의 선택된 영역에 분사시켜 형성하는 것이 실시 가능하다. 또한, 나노선 섬의 면적은 시료를 탈착 및 이온화 시키기 위하여 조사하게 되는 레이저의 조사면적에 비해 작거나 동일하게 하면 정량분석에

유용하다.

<38> 이후, 질량분석의 대상이 되는 분석물을 포함한 시료용액을 상기와 같이 형성한 나노선 섬 위에 도포한 후 건조시켜 시료를 결정화시킨다. 이때, 시료는 나노선에 흡착되어지는데, 나노선이 살포영역에서 시료를 잡아주는 케이지(cage) 역할을 하면서 도포된 부분에서만 결정화된 시료와 나노선 혼합물이 위치하게 된다. 상기 시료는 염과, 분석하고자 하는 분석물로 구성하며, 바람직하게는 염의 농도를 10 밀리몰라 이상으로 하고, 이때 상기 시료 내 분석물의 농도를 1 펙토몰 이하가 되도록 준비하여 도포한다.

<39> 이후, 나노선과 결정화된 시료가 위치한 기판을 일반적인 말디 공정에서 사용하는 기기와 같은 진공상태에서, 상기 나노선 섬에 레이저를 조사하여 시료를 탈착 및 이온화시키는 동시에 상기 기판 상에 전압을 인가시킨 상태로 하여 이온화된 분석물을 물리적 질량분석한다. 이때, 나노선을 통해 에너지가 시료에 전달되면서 탈착 및 이온화가 이루어지고, 탈착/이온화된 시료가 기판과 분석기능을 수행하는 센서 사이에 가해진 전기장에 의해 센서 부분으로 이동하면서 질량분석을 수행할 수 있게 된다.

<40> 다음으로, 본 발명의 또 다른 실시예를 설명하면 다음과 같다.

<41> 첫 번째 단계로서, 소정의 기판에 다수의 미세한 나노선을 성장시킨 다음 이 나노선들을 기판에서 분리하고, 이와 같이 분리한 나노선들을 질량분석의 대상이 되는 분석물을 포함한 시료용액과 혼합하여 나노선 서스펜션을 제조한다. 예컨

대, 나노선을 성장시킨 기판, 즉 나노선 칩을 휘발성 용액 내에 넣은 후 초음파를 가하여 나노선을 기판으로부터 분리시키고 이에 시료용액을 첨가함으로써, 나노선과 시료가 포함된 상태의 나노선 서스펜션을 제조하는 것이 가능하다. 또는, 나노선을 성장시킨 기판에서 나노선을 스크래칭(scratching)하여 건조상태로 분리한 후 이에 시료용액을 혼합하여 기판 살포가 가능하도록 나노선 서스펜션을 제조하는 것도 실시 가능하다. 여기서, 상기 일 실시예의 방법과 마찬가지로, 나노선은 지름 500nm 이하에 장경비가 10 이상인 것을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 나노선으로는 실리콘을 포함한 단일 금속, 산화물, 탄화물, 질화물, 인화물 및 비산화물 반도체 나노선 중 선택된 것을 사용한다. 아울러, 시료는 염과, 분석하고자 하는 분석물로 구성하며, 바람직하게는 염의 농도를 10 밀리몰라 이상으로 하고, 이때 상기 시료 내 분석물의 농도를 1 펨토몰 이하가 되도록 준비하여 혼합한다.

<42> 이후, 기존의 말디 공정에 사용될 수 있는 기판의 선택된 영역에 상기 나노선 서스펜션을 살포한 후 건조시켜, 나노선과 시료가 포함된 나노선 섬을 형성시키고, 시료를 결정화 시킨다. 여기서, 기판은 전압을 인가할 수 있는 전도체 또는 반도체 기판을 사용한다. 또한, 상기 나노선 섬은 나노선 서스펜션을 기판상의 선택된 영역에 분사시켜 형성하는 것이 실시 가능하다. 또한, 나노선 섬의 면적은 시료를 탈착 및 이온화 시키기 위하여 조사하게 되는 레이저의 조사면적에 비해 작거나 동일하게 하면 정량분석에 유용하다.

<43> 이후, 나노선과 결정화된 시료가 위치한 기판을 일반적인 말디 공정에서 사

용하는 기기와 같은 진공상태에서, 상기 나노선 섬에 레이저를 조사하여 시료를 탈착 및 이온화시키는 동시에 상기 기판 상에 전압을 인가시킨 상태로 하여 이온화된 분석물을 물리적 질량분석한다. 이때, 나노선을 통해 에너지가 시료에 전달되면서 탈착 및 이온화가 이루어지고, 탈착/이온화된 시료가 기판과 분석기능을 수행하는 센서 사이에 가해진 전기장에 의해 센서 부분으로 이동하면서 질량분석을 수행할 수 있게 된다.

<44> 전술한 본 발명의 각 실시예 방법에서, 레이저를 조사할 시에는 나노선의 종류에 따라 나노선의 밴드갭 이상이 되는 에너지를 갖는 레이저를 조사하며, 분위기 압력인 진공압의 압력은 10^{-16} torr 이하로 하여 실시한다. 또한, 기판 상의 전압 인가시에 5000V ~ 30000V의 전압을 인가하고, 이온화 된 분석물을 물리적 질량 분석하는 과정에서 이온의 질량 대 전하의 값(m/z)을 측정하게 된다.

<45> 전술한 본 발명의 나노 공정에서 매트릭스 없이 나노선이 제공하게 되는 효율적인 시료의 탈착 및 이온화 원리는 다음과 같이 보다 상세히 설명할 수 있다.

<46> 나노선은 레이저를 조사할 경우 레이저로부터 에너지를 흡수해서 자체적으로 포톤(photon)을 생성할 수 있으며, 이때 나노선 자체는 포톤을 증폭시킬 수 있는 캐비티(cavity) 구조를 갖고 있다[1.J. Johnson, Heon-Jin Choi, K.P. Knutsen, R.D. Schaller, P. Yang, R.J. Saykally, "Single Gallium Nitride Nanowire Laser," Nature Materials, 1, 2, 106-110 (2002) 참조]. 따라서, 나노선은 외부에서 가해지는 레이저의 에너지를 자체적으로 증폭시켜 스킴플레이티드 에미션

(stimulated emission) 형태의 집중된 에너지를 시료에 전달할 수 있다. 따라서, 다른 어떤 형태의 에너지 전달 매질 보다도 효율적으로 에너지를 시료에 전달할 수 있으며, 이에 따라 시료의 탈착/이온화가 용이하게 일어날 수 있다.

<47> 또한, 본 발명에서 이용되는 나노선은 지름이 나노 크기에 장경비가 큰 바늘 모양을 하고 있다. 따라서, 나노선의 양 끝 부분은 원자 단위의 매우 예리한 팁(tip) 모양을 갖는 선단을 이루고 있다. 이와 같은 기하학적 구조는 질량분석을 수행하는 장치에서 기판과 센서 사이에 전기장을 걸어줄 때 나노선 선단 부분에 매우 높은 전기장을 유발하며, 선단 부분의 높은 전기장은 전기장 탈착(field desorption)을 일으켜 시료의 탈착/이온화가 가능하게 한다.

<48> 또한, 상기와 같은 나노선 선단의 기하학적 모양은 레이저를 조사할 때 나노선 선단에 레이저에 의한 높은 전기장의 발생을 유도한다[J. M. Bermond, M. Lenoir, J. P. Prulhiere, M. Drechsler, Sur. Sci. 42, 306 (1974) 참조]. 이 같은 국부적인 높은 전기장의 발생은 나노선의 끝 부분에 탈착/이온 방출을 가속화할 수 있기 때문에 결과적으로 시료의 탈착/이온화를 용이하게 한다.

<49> 또한, 상기와 같은 나노선 선단의 기하학적 모양은 전기장이 가해질 때 나노선 선단에서 전자의 방출이 일어난다. 이 같은 전자 방출은 시료의 이온화를 용이하게 한다[V. E. Frankevich, J. Zhang, S. D. Friess, M. Dashtiev, R. Zenobi, Anal. Chem. 2003, 75, 6063 참조].

<50> 기존의 다공성 실리콘을 이용한 디오스의 경우 다공성 구조에 시료용액을 주

입하고 건조하기 때문에 레이저가 시료에 이차원적으로만 조사될 수 있다. 반면, 본 발명의 경우 다공성 실리콘과 달리 나노선에 형성된 시료결정은 3차원 형태로 레이저에 노출되어 시료에 레이저 에너지를 더 효과적으로 전달 가능하기 때문에 탈착/이온화가 효과적으로 수행된다.

<51> 이와 같이 나노선을 사용하는 경우 나노선이 효과적으로 시료에 에너지를 전달하여 시료의 탈착/이온화가 가능하도록 하기 때문에 매트릭스 없이 질량분석을 수행할 수 있다.

<52> 또한, 본 발명에 따른 나디 공정의 경우 시료 결정 내의 시료 분포를 고르게 하여 높은 정량성을 보장한다. 즉, 나노선을 사용할 경우 기판에 촉매의 패턴화를 통해 나노선 성장위치를 정확히 제어할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법 중 기판 상에 나노선을 성장시키는 단계에서, 실리콘 나노선을 성장시키는 경우(나노선 스폿 형성시), 실리콘 기판의 한 면에 스퍼터링 증착법으로 촉매 역할을 하는 금속인 Au를 마스크를 이용하여 소정 두께 및 지름의 원형이 되도록 증착하고, 상기 기판에 화학증착법(CVD)에 의해 500℃에서 SiCl_4 를 공급하여 실리콘 나노선을 성장시킬 수 있다. 또는, InN 나노선을 성장시키는 경우, 실리콘 기판의 한 면에 스퍼터링 증착법으로 촉매 역할을 하는 금속인 Au를 마스크를 이용하여 소정 두께 및 지름의 원형이 되도록 증착하고, 상기 기판에 화학증착법(CVD)에 의해 500℃에서 InCl_3 및 NH_3 를 공급하여 InN 나노선을 성장시킬 수 있다. 그리고, 나노선이 성장한 위치에 시료를 위치시킬 경우 나노선이 시료 결정이 형성될

때까지 액체 시료를 머물게 하는 3차원 케이지(cage) 역할을 하여 나노선이 위치한 부분에 시료 결정의 중심부가 형성된다. 이러한 시료 결정의 중심부의 크기를 조사하는 레이저의 지름에 해당하는 크기로 조절하면 1 ~ 2회의 레이저 조사로도 분자량 측정이 가능한 시료의 탈착/이온화가 이루어지기 때문에 정량분석이 가능하다.

<53> 또는, 나노선 용액을 이용하는 경우 분산된 나노선이 건조과정에서 시료를 고정하는 케이지 역할을 하기 때문에 레이저 지름 크기 이내로 시료의 고정이 가능하여 1 ~ 2회의 레이저 조사로도 분자량 측정이 가능한 시료 이온화가 이루어지기 때문에 정량분석이 가능하다.

<54> 기존의 다공성 실리콘은 제조 공정상 사용 가능한 재료의 선택에 한계가 있어 효과적으로 레이저 에너지를 전달할 수 있는 물질을 이용하는데 제약이 따른다. 이와는 달리, 본 발명에서 제공하는 나노선을 사용한 탈착/이온화 방법의 경우 다양한 에너지 갭을 갖은 나노선을 사용하여 시료에 전달되는 레이저 에너지를 원하는 범위에서 조절이 가능하다.

<55> 기존의 다공성 실리콘을 이용한 디오스의 경우 다공성 구조를 제한된 영역 안에서만 제조하는데 한계가 있다. 즉, 시료용액을 주입하고 건조하는 과정에서 시료용액이 다공성 구조에 침투하여 결정을 이루게 되므로 결정의 크기를 제한할 수 없다. 반면, 본 발명에 따른 나디 방법의 경우 나노선 케이지를 이용해 시료를 결정화 시키기 때문에 결정의 크기를 제한할 수 있다.

<56> 또한, 타겟의 재사용이 어려운 다공성 실리콘을 사용하는 디오스의 경우와 다르게 본 발명의 나디에서는 나노선 용액을 이용할 경우 기존의 금속판을 타겟으로 사용하면 사용 후 적절한 세척과정을 통해 재사용이 가능하다.

<57> 또한, 디오스의 경우 산화로 인해 디오스 효율이 현저히 떨어지는 것으로 보고되어 있어 밀폐된 상태에서 보관되어야 하나, 나노선을 사용한 타겟판은 산화물의 사용이 가능하여 포장이 용이할 뿐 아니라 대기 중에서 장기 보관이 용이한 장점이 있다.

<58> 이상의 나디 방법을 사용하여 매트릭스 없이 질량분석이 가능함을 보이기 위하여, ZnO 나노선 칩과 펩티드를 사용하여 실험하였다. ZnO 나노선 칩은 실리콘 기판의 한면에 스퍼터링 증착법으로 촉매 역할을 하는 Au를 2nm 두께로 특정 부분에만 증착하고, 상기 기판에 화학증착법(CVD)에 의해 500℃에서 디에틸징크(diethylzinc)와 산소를 공급, ZnO 나노선을 원하는 부분에만 선택적으로 성장시켜 제조하였다. 이와 같이 나노선이 제조된 기판을 질량분석기의 시료 검체판에 삽입한 타겟판을 첨부한 도 1과 같이 제조하였다. 도 1에서 도면부호 1은 검체판을, 도면부호 2는 타겟판을, 도면부호 3은 기판을, 도 4는 나노선 스폿을 나타낸다. 또한, 도 1에서 (a)는 ZnO 나노선 스폿을 형성시킨 기판과 이를 질량분석기 시료 검체판에 삽입한 타겟판을 보여주는 사진이고, (b)와 (c)는 나노선이 성장한 부분을 확대하여 보여주는 주사전자현미경 사진이다. 나노선 스폿(4)에 성장시킨 ZnO 나노선의 평균지름은 100nm, 평균길이는 3 μ m, 평균밀도는 약 1×10^6 나

노선(NWs)/mm²로 성장조건을 제한하였다. 나노선 스폿(4)의 지름은 0.2mm로 제한하여 시료의 이온화를 위한 레이저의 원형 스폿(지름 0.2mm)이 검체의 결정을 조사하도록 하였다. 이와 같이, 시료 결정의 대부분이 레이저에 노출되므로 시료 결정 표면을 통한 시료의 이온화 양이 실제 시료의 농도와 정량적인 관계를 갖도록 하였다. 질량분석에는 독일 Bruker Daltonics사의 리플렉스3가 사용되었다. 시료로는 펩티드인 안지오텐신(분자량 1014, Sigma Chemical Co., USA)과 루신엔케팔린(분자량 588, Sigma Chemical Co., USA)이 각각 사용되었다.

<59> 첨부한 도 2는 ZnO 나노선을 시료 없이 레이저에 조사한 후 분자량 피크를 측정한 그래프이다. 도 2에서 보이는 바와 같이, ZnO 나노선은 1000 달톤 이하의 분자량 범위에서 시료의 분자량 피크와 교란을 일으킬 가능성이 있는 분자량 피크를 발생시키지 않음을 알 수 있다.

<60> 첨부한 도 3은 루신엔케팔린을 ZnO 나노선 칩에 각각 0.13, 0.25, 0.50, 1.0mg/ml의 농도로 가한 후 질량분석을 한 결과를 나타낸 것이다. 먼저, ZnO 나노선 칩을 이용하여 질량분석이 가능하다는 것을 알 수 있으며, 각각의 농도별 질량분석도를 비교하면 루신엔케팔린 분자량 피크의 높이와 농도가 정량관계를 나타냄을 보여준다.

<61> 첨부한 도 4는 안지오텐신을 같은 나노선 칩에 각각 0.25, 0.50, 1.0mg/ml의 농도로 가한 후 질량분석을 한 결과를 보여주며, 루신엔케팔린의 경우와 마찬가지로 농도와 분자량 피크 높이 사이에 정량관계가 존재함을 보여준다.

<62>

이상의 결과에서 본 발명에 따른 나노선 칩 타겟판을 사용하는 경우 매트릭스 없이 질량분석이 가능하며, 또한 정량분석이 가능함을 입증한다. 비교를 위해 동일 시료를 사용하여 기존의 금속재 타겟판을 사용하여 질량분석을 수행하는 경우 CCA(Cholangiocarcinoma)를 매트릭스로 사용한 경우에는 CCA 자체 피크와 펩티드 피크가 모두 얻어졌으나, 매트릭스를 사용하지 않은 경우에는 고농도의 시료에서도 분자량 피크가 얻어지지 않았다. 즉, 매트릭스 없이 기존의 금속재 타겟판을 사용한 경우 앞서 제시한 시료의 질량분석이 불가능하였다.

<63>

한편, 기존의 매트릭스 없이 질량분석을 수행할 수 있는 다공성 실리콘을 이용한 디오스 방법은 제조 공정상 실리콘 이외의 재료를 사용할 수 없기 때문에 효과적으로 레이저 에너지를 전달할 수 있는 물질을 이용하는데 제약이 따른다. 이와 달리, 본 발명에서 제공하는 나노선을 사용한 말디 타겟의 경우 다양한 에너지 갭을 갖는 나노선 재료를 사용하여 시료에 따라 전달되는 레이저 에너지를 원하는 범위에서 조절이 가능하다. 다음 표 1은 사용된 나노선 재료 별 밴드갭(bandgap)과 펩티드를 사용한 디오스 실험 결과를 토대로 디오스 가능 여부를 보여준다.

【표 1】

<64>

나노선 물질	밴드갭(eV)	디오스 여부
ZnO	3.2	가능
SiC	2.4	가능
SnO2	3.6	가능
GaN	3.4	가능
Si	1.11	가능

<65> 또한, 본 발명에서는 기존 말디를 이용한 정량분석시 사용하는 금속재 타겟판을 이용하여 나노선 서스펜전을 나노선 스폿 대신 사용하는 방법을 제시하고 있다. 이 방법을 사용하면 전술한 나노선 스폿을 사용하지 않고도 기존의 금속 타겟판을 변형 없이 사용하여 1000 달톤 이내의 분자량 범위에서 매트릭스 피크의 간섭을 받지 않고 질량분석이 가능하다.

<66> 앞서 나노선 칩을 사용한 정량 실험에서 설명한 바와 같이 시료 결정의 중심을 레이저 조사위치와 일치시키기 위하여 나노선 섬(islet)을 금속재 타겟판의 한 점에 집중하여 형성하며, 이를 위해 독일 브루커사의 앵커가 배열된 타겟판(MTP plate, Bruker Co., Germany)을 사용하였다. 타겟판의 앵커점은 수용액 시료의 경우 시료의 용매가 건조되면서 결정이 형성되는 위치로, 수용액 상에 제조된 나노선 서스펜전의 용매가 건조되면서 나노선 섬이 이러한 앵커점에 집중하여 형성되도록 하였다. 즉, 나노선 서스펜전을 수용액 또는 휘발성을 가진 이소프로판올과 혼합 제조하여 금속재 타겟판에 분주하는 방법으로 앵커점에 나노선 섬을 형성시키는 것이다. 또한, 이 방법으로 형성된 나노선 섬에 소량의 시료를 분주한 후 건조시켜 시료 결정을 제조하였으며, 첨부한 도 5의 실험에서는 ZnO, SiC, SnO₂, GaN 나노선 서스펜전이 사용되었다. 이때, 실리콘 기판에 약 5000 NWs/mm²의 밀도로 성장시킨 나노선 칩(나노선을 성장시킨 기판을 칭함)을 증류수에 넣고 초음파를 가하여 분리시킴으로써 상기 재료의 나노선과 증류수가 혼합된 나노선 서스펜전을 제조하였다.

<67> 도 5는 상기 네 가지의 나노선을 사용하여 얻은 펩티드의 분자량 피크를 보여주고 있다. 상기 방법으로 나노선 섬을 앵커가 배열된 타겟판에 형성시킨 후, 펩티드인 루신엔케팔린(분자량1014, Sigma Chemical Co., USA)을 0.5mg/ml의 농도로 제조하여 각 나노선 섬에 10 μ l씩 가한 후 실내에서 건조시켰다. 질량분석은 독일 Bruker Daltonics사의 리플렉스3 기종을 사용하여 수행하였다.

<68> 다공성 실리콘의 경우 산화로 인해 디오스 효율이 현저히 떨어지는 것으로 보고되어 있어 상품화된 다공성 실리콘 재질의 디오스용 타겟판은 아르곤을 사용하여 날개로 포장되어 일회용으로 사용된다. 위의 표 1에서 보이는 바와 같이 나노선을 사용한 타겟판은 산화물의 사용이 가능하여 포장이 용이할 뿐 아니라 대기 중에서 장기 보관이 용이한 장점이 있다. 또한, 나노선을 기존 금속판에 사용한 본 발명에서의 타겟판의 경우 사용한 후 적절한 세척과정을 통해 재사용이 가능하다. 이와는 달리 다공성 실리콘을 사용한 디오스용 타겟판은 다공성 실리콘의 구조적 이유 때문에 용매를 사용하여 시료 결정을 타겟판으로부터 세척하는 것이 곤란하다. 따라서, 다공성 실리콘을 사용한 디오스용 타겟판은 일회 사용 후 폐기된다. 반면, 나노선을 사용한 타겟판의 경우 기존 금속 타겟판과 같이 증류수, 이소프로필 알콜, 아세톤 등을 순차적으로 흘려 세척한 후 재사용이 가능하다.

<69> 첨부한 도 6은 ZnO 나노선 칩을 10회간 세척을 통해 재사용 후 0.5mg/ml 농도의 루신엔케팔린(분자량1014, Sigma Chemical Co., USA)의 질량분석을 수행한 결과를 나타낸 것이다. 이러한 결과는 세척을 통한 나노선 칩의 재사용이 가능함

을 입증한다.

<70> 또한, 기존 금속판을 사용한 타겟을 이용하여 나노선과 시료를 혼합한 서스펜션을 제조하여 말디 타겟 기판에 분사할 경우 시료 분포가 고르고 레이저 에너지를 효과적으로 흡수할 수 있는 결정을 제조할 수 있는 바, 이를 이용하면 기존의 재사용이 가능한 말디 타겟의 특성을 그대로 이용하면서 우수한 질량분석 효과를 얻을 수 있다.

<71> 이하, 본 발명에 따른 나노선을 이용한 시료의 탈착/이온화 질량분석 방법의 실시예를 설명하겠는 바, 이 실시예에 의하여 본 발명이 보다 구체적으로 설명될 수 있지만, 이러한 실시예는 단지 본 발명의 예시이며, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

<72> 실시예 1. 나노선을 사용한 질량분석

<73> 실리콘 기판의 한 면에 스퍼터링 증착법으로 Au를 2nm 두께로 증착하였다. 이때, 마스크를 이용하여 증착되는 부분이 지름 $200\mu\text{m}$ 이하의 원형이 되도록 하였다. 이후, 상기 기판에 화학증착법(CVD)에 의해 500°C 에서 SiCl_4 를 공급하여 실리콘 나노선을 성장시켰으며, 도 1은 기판에 성장시킨 실리콘 나노선을 보여주고 있다. 사용된 실리콘 나노선의 길이는 $5\mu\text{m}$, 지름은 100nm , 밀도는 약 1.8×10^6 NWs/ mm^2 로 성장조건을 제한하였다. 상기와 같이 나노선을 성장시킨 기판을 질량

분석기 검체판에 삽입한 타겟판을 사용하여 질량분석을 시도하였으며, 질량분석에는 독일 Bruker Daltonics사의 리플렉스3를 사용하였고, 검체로는 두 가지 펩티드(안지오텐신과 루신엔케팔린)가 사용되었다. 나노선 스폿의 지름은 0.2mm로 제한하여 검체의 이온화를 위한 말디의 레이저의 원형 스폿(지름 0.2mm)이 검체의 결정을 조사하도록 하였다. 이와 같이 검체의 결정이 레이저에 노출되므로 검체 이온화 양이 검체의 양과 정량적인 관계를 갖도록 하였다. 검사결과 나노선 검체판을 사용하여 매트릭스 없이 말디를 이용한 펩티드의 질량분석이 가능하였으며, 결과의 비교를 위하여 일반 질량분석기 검체판을 사용한 경우에는 매트릭스 없이 펩티드의 질량분석이 불가능하였다. 또한, 실제 실험결과 상기와 같은 방법으로 검체의 정량이 가능함을 확인하였다.

<74>

실시예 2. 나노선 서스펜션을 이용한 질량분석

<75>

실리콘 기판의 한 면에 스퍼터링 증착법으로 Au를 2nm 두께로 증착하고, 상기 기판에 CVD에 의해 500℃에서 InCl_3 와 NH_3 를 공급하여 InN 나노선을 성장시켰다. 상기 기판을 이소프로필 알콜에 넣고 10초간 초음파를 가하여 기판으로부터 나노선을 분리하는 방법으로 나노선 서스펜션을 준비하였다. 이와 같은 나노선 서스펜션을 종래의 매트릭스 대신 사용하여 말디 측정을 수행하기 위하여 독일 브루커사의 앵커가 달린 말디 타겟을 사용하였다. 이 말디 타겟의 경우 앵커에 시료 결정의 중심이 모이는 성질을 이용하여 나노선 서스펜션을 소량 처리하여 앵커 주

변에 나노선 섬(islet)이 형성되도록 하였다. 이후, 시료인 펩티드를 나노선 섬에 떨어뜨려 시료 결정이 형성되도록 하였다. 펩티드 시료를 사용하여 측정한 결과 나노선 서스펜전은 매트릭스 대용이 가능함을 확인하였으며, 정량적인 측정결과를 얻었다.

<76> 실시에 3. 나노선을 사용한 결합반응의 검출

<77> 실시예 1과 같은 나노선이 성장된 나노선 타겟에 B형 간염 항원 용액을 가하여 1시간 동안 수분이 포화된 37℃의 항온조에 인큐베이션하여 나노선 상에 B형 간염 항원이 고정되도록 하였다. 그리고, 나노선 타겟을 세척액에 담가 고정되지 않은 B형 간염 항원은 유리되도록 하였다. B형 간염의 항체가 포함된 시료용액을 나노선에 가하여 항원-항체 반응이 일어나도록 한 후, 나노선 타겟을 세척액에 담아 항원-항체반응 후 남아 있는 시료를 제거하였다. 이후, 말디를 사용하여 나노선 상에 결합된 항원-항체 결합물의 정성과 정량이 가능함을 확인하였다. 이와 같은 방법으로 나노선 말디 타겟을 사용한 DNA간의 결합 및 DNA 와 RNA 혹은 단백질간의 결합의 정량적인 검출이 가능하며, 여타 유기물, 무기물 등의 리간드(ligand)와 리셉터(receptor)간의 결합반응의 정량적인 검출이 가능하다.

【발명의 효과】

<78> 이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 나노선이 보조된 레이저 탈착/

이온화 질량분석 방법에 의하면, 시료를 고정할 수 있고 조사되는 시료에 레이저의 에너지를 보다 효과적으로 전달하면서 시료를 탈착 및 이온화 시키는 나노선(nanowire)을 사용하여 매트릭스 용액 없이도 시료의 질량분석을 수행할 수 있는 효과가 있다.

<79> 즉, 본 발명에서는 상기와 같은 나노선을 사용함으로써, 매트릭스 없이 시료를 효과적으로 탈착 및 이온화 시켜 정성 및 정량분석, 미량분석 및 저분자량 시료의 분석을 효과적으로 수행할 수 있으며, 기존 말디-토프 질량분석법(MALDI-Tof MS)에서 이용하는 장치를 그대로 이용할 수 있다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

레이저를 에너지원으로 하는 시료의 탈착/이온화 질량분석 방법에 있어서,
전압을 인가할 수 있는 전도체 또는 반도체 기판 상의 선택된 영역에 다수의 미세한 나노선(nanowire)을 성장시켜 나노선 스폿(spot)을 형성시키는 단계와;

질량분석의 대상이 되는 분석물을 포함한 시료를 상기 나노선 스폿에 위치시킨 뒤 건조시켜 결정화 하는 단계와;

감압상태에서 시료가 나노선에 흡착 결정화 된 상기 나노선 스폿에 레이저를 조사하여 나노선을 통해 에너지를 시료에 전달함으로써 시료를 탈착 및 이온화시키는 동시에 상기 기판 상에 전압을 인가시킨 상태에서 이온화 된 분석물을 물리적 질량분석하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 2】

청구항 1에 있어서,

상기 나노선 스폿을 형성시키는 단계에서, 지름 500nm 이하에 장경비가 10 이상인 나노선을 성장시키는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 3】

청구항 1에 있어서,

상기 나노선 스폿을 형성시키는 단계에서, 상기 나노선으로서 실리콘을 포함한 단일 금속, 산화물, 탄화물, 질화물, 인화물 및 비소화물 반도체 나노선 중 선택된 것을 성장시키는 것을 특징으로 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 4】

청구항 1에 있어서,

상기 나노선 스폿을 형성시키는 단계에서, 상기 나노선 스폿의 면적을 레이저의 조사면적에 비해 작거나 동일한 면적으로 형성하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 5】

청구항 1에 있어서,

상기 시료는 염과, 분석하고자 하는 분석물로 구성되며, 염의 농도를 10 밀리몰라 이상으로 하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 6】

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서,

상기 시료 내 분석물의 농도를 1 펨토몰 이하로 하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 7】

청구항 1에 있어서,

상기 레이저 조사시에는 나노선의 종류에 따라 상기 기판 상에 성장시킨 나노선의 밴드갭(bandgap) 이상이 되는 에너지를 갖는 레이저를 조사하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 8】

청구항 1에 있어서,

상기 이온화 된 분석물을 물리적 질량분석하는 단계에서, 이온의 질량 대 전하의 값(m/z)을 측정하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 9】

레이저를 에너지원으로 하는 시료의 탈착/이온화 질량분석 방법에 있어서,
다수의 미세한 나노선을 함유한 나노선 서스펜전(suspension)을 제조하는 단계와;

전압을 인가할 수 있는 전도체 또는 반도체 기판 상의 선택된 영역에 상기 나노선 서스펜전을 도포한 후 건조시켜 나노선 섬(islet)을 형성시키는 단계와;

질량분석의 대상이 되는 분석물을 포함한 시료를 상기 나노선 섬에 위치시킨 뒤 건조시켜 결정화 하는 단계와;

감압상태에서 시료가 나노선에 흡착 결정화 된 상기 나노선 섬에 레이저를 조사하여 나노선을 통해 에너지를 시료에 전달함으로써 시료를 탈착 및 이온화시키는 동시에 상기 기판 상에 전압을 인가시킨 상태에서 이온화 된 분석물을 물리적 질량분석하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 10】

청구항 9에 있어서,

상기 나노선 서스펜전을 제조하는 단계에서, 나노선을 성장시킨 기판을 휘발성 용액 내에 넣은 후 초음파를 가하여 나노선을 기판으로부터 분리시킴으로써 휘

발성 용액에 나노선이 혼합된 상태의 나노선 서스펜전을 제조하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 11】

청구항 9에 있어서,

상기 나노선 서스펜전을 제조하는 단계에서, 상기 나노선으로서 지름 500nm 이하에 장경비가 10 이상인 나노선을 사용하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 12】

청구항 9에 있어서,

상기 나노선 서스펜전을 제조하는 단계에서, 상기 나노선으로서 실리콘을 포함한 단일 금속, 산화물, 탄화물, 질화물, 인화물 및 비소화물 반도체 나노선 중 선택된 것을 사용하는 것을 특징으로 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 13】

청구항 9에 있어서,

상기 나노선 섬을 형성하는 단계에서, 상기 나노선 서스펜전을 상기 기판 상

의 선택된 영역에 분사시켜 형성하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 14】

청구항 9에 있어서,

상기 나노선 섬을 형성하는 단계에서, 상기 나노선 섬의 면적을 레이저의 조사면적에 비해 작거나 동일한 면적으로 형성하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 15】

청구항 9에 있어서,

상기 시료는 염과, 분석하고자 하는 분석물로 구성되며, 염의 농도를 10 밀리몰라 이상으로 하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 16】

청구항 9 또는 청구항 15에 있어서,

상기 시료 내 분석물의 농도를 1 펨토몰 이하로 하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 17】

청구항 9에 있어서,

상기 레이저 조사시에는 나노선의 종류에 따라 나노선의 밴드갭 이상이 되는 에너지를 갖는 레이저를 조사하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 18】

청구항 9에 있어서,

상기 이온화 된 분석물을 물리적 질량분석하는 단계에서, 이온의 질량 대 전하의 값을 측정하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 19】

레이저를 에너지원으로 하는 시료의 탈착/이온화 질량분석 방법에 있어서,

다수의 미세한 나노선과 질량분석의 대상이 되는 분석물을 포함한 시료용액을 혼합하여 나노선 서스펜전을 제조하는 단계와;

전압을 인가할 수 있는 전도체 또는 반도체 기판 상의 선택된 영역에 상기 나노선 서스펜전을 도포한 후 건조시켜 나노선 및 이에 흡착 결정화 된 시료가 포

합된 나노선 섬을 형성시키는 단계와;

감압상태에서 상기 나노선 섬에 레이저를 조사하여 나노선을 통해 에너지를 시료에 전달함으로써 시료를 탈착 및 이온화 시키는 동시에 상기 기판 상에 전압을 인가시킨 상태에서 이온화 된 분석물을 물리적 질량분석하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량 분석 방법.

【청구항 20】

청구항 19에 있어서,

상기 나노선 서스펜전을 제조하는 단계에서, 상기 나노선으로서 지름 500nm 이하에 장경비가 10 이상인 나노선을 사용하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 21】

청구항 19에 있어서,

상기 나노선 서스펜전을 제조하는 단계에서, 상기 나노선으로서 실리콘을 포함한 단일 금속, 산화물, 탄화물, 질화물, 인화물 및 비소화물 반도체 나노선 중 선택된 것을 사용하는 것을 특징으로 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 22】

청구항 19에 있어서,

상기 시료는 염과, 분석하고자 하는 분석물로 구성되며, 염의 농도를 10 밀리몰라 이상으로 하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 23】

청구항 19 또는 청구항 22에 있어서,

상기 시료 내 분석물의 농도를 1 펨토몰 이하로 하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 24】

청구항 19에 있어서,

상기 나노선 섬을 형성하는 단계에서, 상기 나노선 서스펜전을 상기 기판 상의 선택된 영역에 분사시켜 형성하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 25】

청구항 19에 있어서,

상기 나노선 섬을 형성하는 단계에서, 상기 나노선 섬의 면적을 레이저의 조사면적에 비해 작거나 동일한 면적으로 형성하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【청구항 26】

청구항 19에 있어서,

상기 레이저 조사시에는 나노선의 종류에 따라 나노선의 밴드갭 이상이 되는 에너지를 갖는 레이저를 조사하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

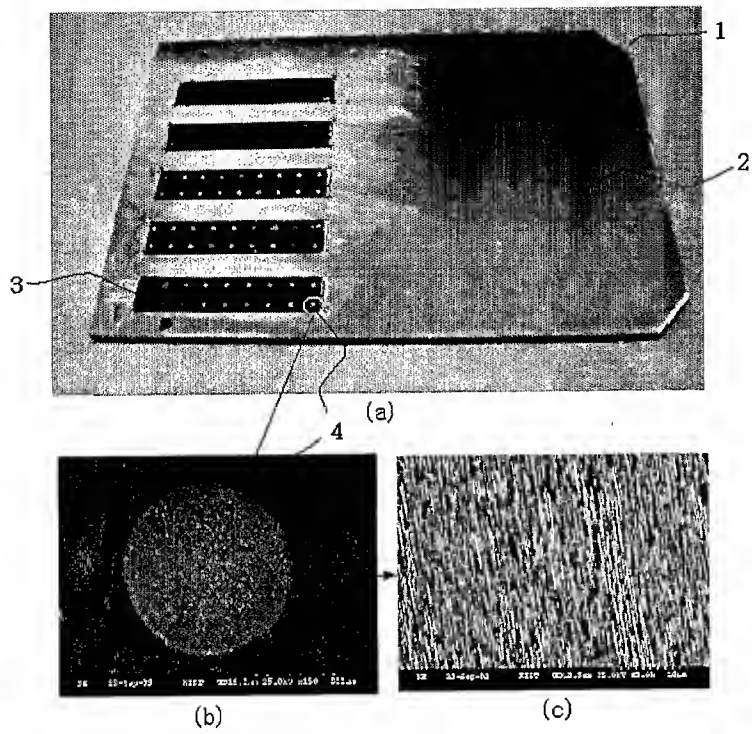
【청구항 27】

청구항 19에 있어서,

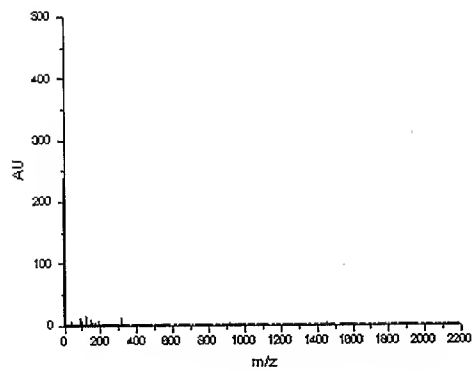
상기 이온화 된 분석물을 물리적 질량분석하는 단계에서, 이온의 질량 대 전하의 값을 측정하는 것을 특징으로 하는 나노선이 보조된 레이저 탈착/이온화 질량분석 방법.

【도면】

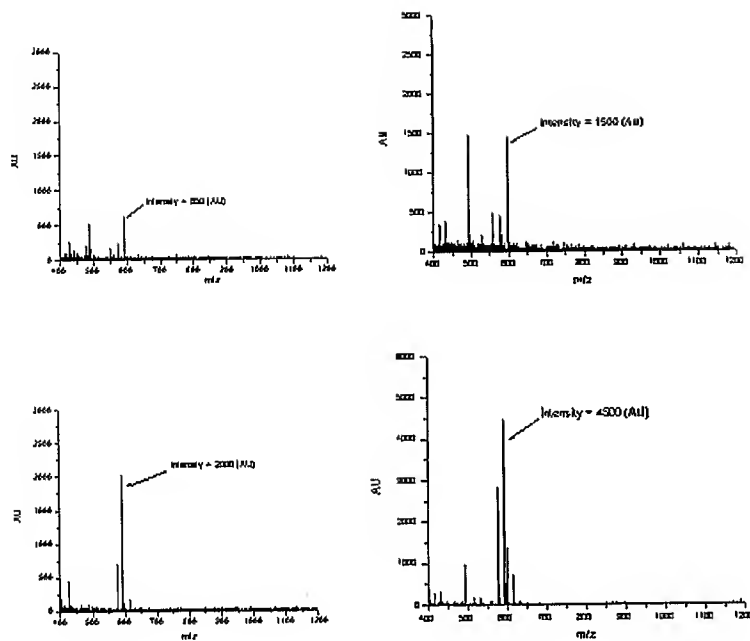
【도 1】



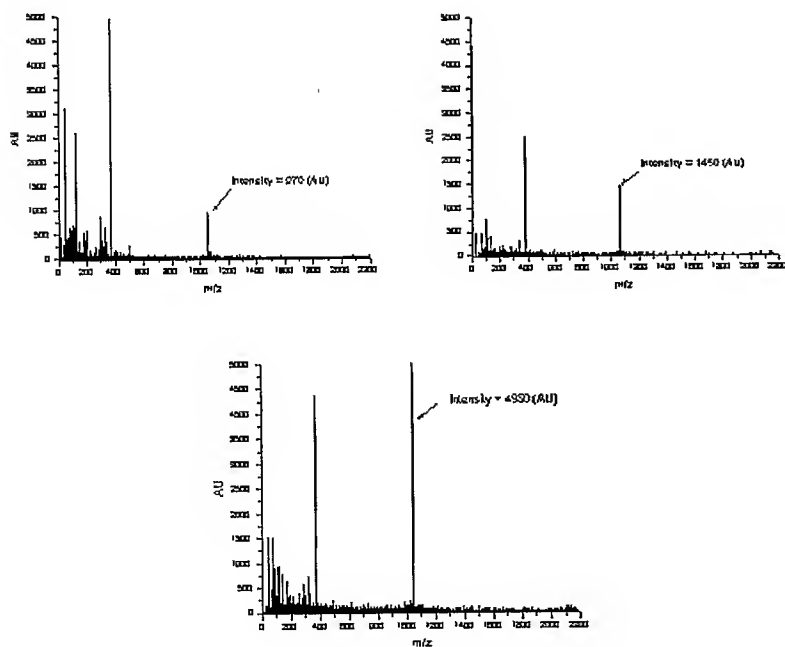
【도 2】



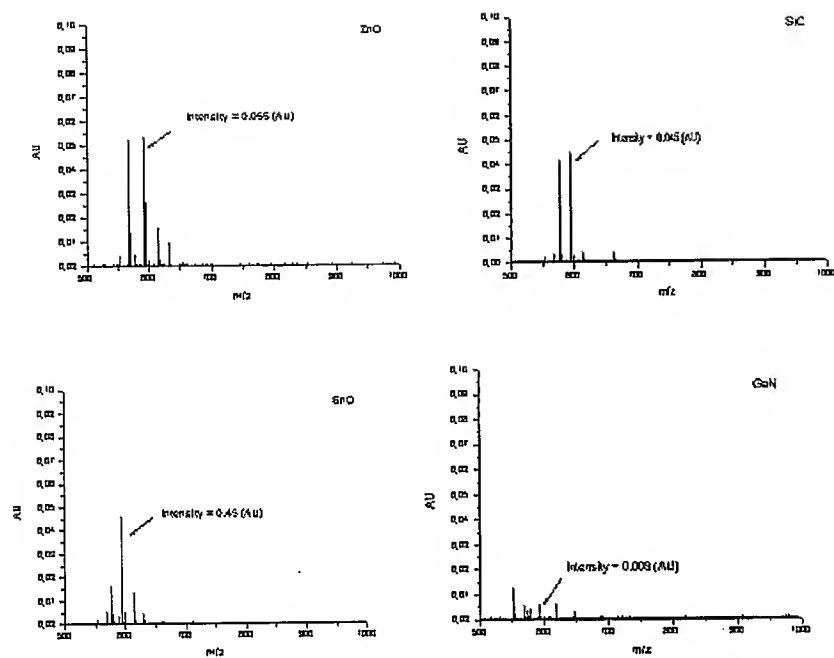
【도 3】



【도 4】



【도 5】



【도 6】

